

EP0019585

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 06 NOV 2000	
WIPO	PCT

4

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 199 47 330.7

Anmeldetag: 1. Oktober 1999

Anmelder/Inhaber: SKW Trostberg AG, Trostberg/DE

Bezeichnung: α -Liponsäure (-Derivate) enthaltende Retardform

IPC: A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 8. September 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Ebert

SKW Trostberg
Aktiengesellschaft

83308 Trostberg

Trostberg, 30. September 1999
Unser Zeichen: PAT/Dr. Krö-hg
SKW 1785

α -Liponsäure(-Derivate) enthaltende Retardform

Patentansprüche

1. α -Liponsäure(-Derivate) enthaltende Retardform, dadurch gekennzeichnet, daß sie kationogene Polymere enthält.
2. Retardform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine racemische α -Liponsäure, eine enantiomerenreine R-(+)- oder S-(-)- α -Liponsäure oder Mischungen daraus enthält.
3. Retardform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine racemische Dihydroliponsäure, eine enantiomerenreine (+)-Dihydroliponsäure oder (-)-Dihydroliponsäure oder Mischungen daraus enthält.
4. Retardform nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die α -Liponsäure oder Dihydroliponsäure ganz oder teilweise in Form ihrer Salze vorliegt.
5. Retardform nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Salze der α -Liponsäure oder Dihydroliponsäure aus Alkali- oder Erdalkalisalze bestehen.
6. Retardform nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Salze der α -Liponsäure oder Dihydroliponsäure Kationen aus der Reihe Eisen, Kupfer, Zink, Palladium, Vanadium und Selen enthalten.
7. Retardform nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Salze der α -Liponsäure oder Dihydroliponsäure organische Kationen, insbesondere offenkettige oder cyclische Ammoniumverbindungen wie Benzylammonium, Diisopropylammonium, Triethylammonium, Cyclohexylammonium, komplexe Kationen ggf. mit metallischen Zentralatomen wie z. B. Eisen(III), Chrom(III) oder Cobalt(II) und neutralen, kationischen oder anionischen Liganden wie z. B. Wasser, Ammoniak, Carbonyl, Cyano oder Nitroso, oder Oxokationen wie

Oxovanadium(V) (VO_2^+) oder Oxovanadium (IV) (VO^{2+}) enthalten.

8. Retardform nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie als kationogenes Polymer Chitosan (Poly-D-Glucosamin) oder ein Chitosan-Salz (wie z. B. Chitosan-Hydrochlorid, Chitosan-Glutamat), Poly-L-Lysin, basische Lektine (Glycoproteine, z. B. aus Extrakten wie Phythämagglutininen), oder andere basische Polypeptide, Polysaccharide oder Biopolymere pflanzlichen, tierischen oder synthetischen Ursprungs sowie beliebige Mischungen daraus enthält.
9. Retardform nach den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die α -Liponsäurekomponente in Anteilen von 5 bis 99 Gew.-%, insbesondere in Anteilen von 45 bis 90 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gewicht der Retardform vorliegt.
10. Retardform nach den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil an kationogenem Polymer 10 bis 90 Gew.-%, insbesondere 25 bis 75 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gewicht der Retardform beträgt.
11. Retardform nach den Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie Formulierungs-Hilfsmittel wie Bindemittel, z. B. Ethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Stärke, Gelatine, Polyglykole, Polyacrylate, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohole und deren Copolymerisate, Alginat, Saccharose, Glucose und Polysaccharide, Füllmittel wie Cellulose oder Cellulosederivate, Glucose, Fructose, Saccharose, Calciumphosphate, Calciumsulfate, Calciumcarbonat, Stärke oder modifizierte Stärke, Mannitol und Sorbitol, Sprengmittel wie Cellulose oder Cellulose-Derivate, Alginat, Stärke oder modifizierte Stärke, Netzmittel wie Natriumsalze aliphatischer Sulfonsäuren, Natriumdioctylsulfosuccinat oder Polysorbate, Fließhilfsmittel wie kolloidales Siliciumdioxid, Talkum oder Magnesiumstearat, Schmiermittel wie Magnesiumstearat, Calciumstearat, Stearinsäure, DL-Leucin, Talkum, Polyglycole,

Fettalkohole oder Wachse, und Gegenklebemittel wie Stärke oder modifizierte Stärke, Magnesiumstearat, Talkum oder DL-Leucin enthält.

12. Verwendung der Retardform nach den Ansprüchen 1 bis 11 als Nahrungsergänzungsmittel.
13. Verwendung der Retardform nach den Ansprüchen 1 bis 11 als Arzneimittel.
14. Verwendung der Retardform nach den Ansprüchen 1 bis 11 als Kosmetikum.
15. Verwendung der Retardform nach den Ansprüchen 1 bis 11 für perorale, parenterale, rektale, vaginale oder lokale (topische) Applikationen.

Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine α -Liponsäure (-Derivate) enthaltende Retardform und deren Verwendung.

α -Liponsäure (Thioctsäure, 1,2-Dithiolan-3-pentansäure) kommt in geringen Konzentrationen in Form ihres R-Enantiomeren in pflanzlichen und tierischen Zellen als Naturstoff vor. Die ursprünglich als Wachsfaktor entdeckte α -Liponsäure wirkt physiologisch in hydrophilen und lipophilen Medien als Coenzym bei der oxidativen Decarboxylierung von α -Ketocarbonsäuren wie z.B. Pyruvaten und als Antioxidans. Außerdem dient die α -Liponsäure der Regeneration von Vitamin C, Vitamin E, Glutathion und Coenzym Q10.

Die Synthesen von roher racemischer α -Liponsäure, von enantiomerenreiner R- oder S- α -Liponsäure, von Dihydroliponsäure oder deren Salze erfolgen auf bekannte oder analoge Weise, wie sie beispielsweise in Crévisy et al., Eur. J. Org. Chem. 1998, 1949, Fadnavis et al., Tetrahedron Asym. 1998, 9, 4109, Dhar et al., J. Org. Chem. 1992, 57, 1699, Adger et al., J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1995, 1563, Dasaradhi et al., J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1990, 729, Gopalan et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1990, 1897, Yadav et al., J. Sci. Ind. Res. 1990, 49, 400, Tolstikov et. al., Bioorg. Khim. 1990, 16, 1670, Gopalan et al., Tetrahedron Lett. 1989, 5705, beschrieben oder zusammengefaßt sind.

Als übliche Reinigungsmethode für rohe α -Liponsäure wird eine Umkristallisation aus Lösemitteln (z.B. aus n-Pentan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Ethylacetat) oder Gemischen von Lösemitteln (z.B. aus Ethylacetat und Hexan) verwendet, wie sie beispielsweise in Brookes et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1988, 9, Segre et al., J. Am. Chem. Soc. 1957, 3503, Walton et al., J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 5144, Acker et al., J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 6483, beschrieben ist. Die auskristallisierte α -Liponsäure wird dann abfiltriert oder abzentrifugiert und anschließend mit

gängigen Methoden getrocknet. Die so erhaltene kristalline α -Liponsäure wird schließlich zum fertigen Wirkstoff weiterverarbeitet.

Racemische α -Liponsäure wird bereits seit vielen Jahren zur Behandlung von Lebererkrankungen, Parästhesien und Neuropathien (z.B. autonome und periphere diabetische Polyneuropathie) eingesetzt; außerdem wurde ihr Einsatz als effektiver Inhibitor der Replikation von HIV-1-Viren diskutiert (vgl. *Klin. Wochenschr.* 1991, 69(15), 722-724). Das Racemat der α -Liponsäure weist auch zytoprotektive, antiphlogistische und antinociceptive (analgetische) Eigenschaften auf. Darüberhinaus ist α -Liponsäure ein auch in lipophilen Medien gut löslicher Radikalfänger. Nachdem α -Liponsäure auch nachweislich den Glucose-Transport in Muskel- und Fettzellen stimuliert (vgl. *Lipoic Acid in Health and Disease, Marcel Dekker Inc., New York* 1997, S. 87ff.), ist überdies der Einsatz dieses Wirkstoffs zur Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit Typ 2 Diabetes möglich.

Klinische Studien zur Pharmakokinetik von α -Liponsäure haben jedoch sowohl eine nur sehr geringe absolute Bioverfügbarkeit von 24.1 – 38.2 % für das (R)-Enantiomer, und 19.1 – 28.3 % für das (S)-Enantiomer von α -Liponsäure gezeigt. Überdies wurde eine relativ kurze Plasma-Halbwertszeit nach peroraler Verabreichung von weniger als zwei Stunden beobachtet (Tabelle 1).

Tabelle 1 Pharmakokinetische Parameter von α -Liponsäure-Enantiomeren nach einfacher peroraler Gabe verschiedener Darreichungsformen (nach Hermann und Niebch, *Lipoic Acid in Health and Disease, Marcel Dekker, New York* 1997, S. 346)

200 mg (\pm)-Liponsäure		als Lösung, peroral		als 4x50 mg-Tabletten		als 200 mg-Tablette	
Enantiomer		R	S	R	S	R	S
F ⁽¹⁾ [%]	MW ⁽²⁾	38.2	28.3	25.9	20.9	24.1	19.1
	σ ⁽³⁾	± 15.2	± 14.4	± 17.1	± 16.6	± 12.7	± 12.8
C _{max} [$\mu\text{g ml}^{-1}$]	MW ⁽²⁾	2.24	1.32	0.60	0.38	0.49	0.31
	σ ⁽³⁾	± 1.21	± 0.69	± 0.41	± 0.28	± 0.27	± 0.16
t _{max} [h]	MW ⁽²⁾	0.21	0.21	0.70	0.70	0.90	0.90
	σ ⁽³⁾	± 0.07	± 0.07	± 0.41	± 0.41	± 0.74	± 0.74
t _{1/2} [h]	MW ⁽²⁾	0.24	0.15	0.71	0.82	0.33	0.33
	σ ⁽³⁾	± 0.29	± 0.08	± 0.68	± 0.99	± 0.20	± 0.24

(1) F: Bioverfügbarkeit (2) arithmetischer Mittelwert

(3)

Standardabweichung

Aus diesen Nachteilen hat sich somit für die vorliegende Erfindung die Aufgabe gestellt, eine α -Liponsäure(-Derivate) enthaltende Retardform zu entwickeln, die eine Verbesserung der Bioverfügbarkeit der α -Liponsäure und/oder deren geeigneter Derivate ermöglicht und die einen über mehrere Stunden konstant bleibenden α -Liponsäure-Plasmaspiegel gewährleistet, um so den therapeutischen Effekt von α -Liponsäure deutlich verbessern zu können. Mit der neuen Retardform sollte außerdem einerseits die Resorption von α -Liponsäure aus dem Gastrointestinal-(GI)-Trakt verbessert sowie andererseits eine kontrollierte Wirkstofffreigabe über etwa acht Stunden hinaus gewährleistet werden.

Gelöst wurde diese Aufgabe mit einer Retardform, die neben der α -Liponsäure oder deren Derivaten kationogene Polymere enthält.

Überraschend wurde gefunden, dass neben der gewünschten kontrollierten Wirkstofffreigabe für mehr als acht Stunden und der verlängerten GI-Transitzeit auch eine beschleunigte Penetration der Inhaltsstoffe stattfindet. Völlig unerwartet ist mit der erfindungsgemäßen Retardform eine erhöhte Bioverfügbarkeit von α -Liponsäure und deren Derivate verbunden.

Die vorliegende Erfindung stellt somit eine Darreichungsform dar, mit der durch Kombination eines anionogenen Wirkstoffes wie α -Liponsäure mit

einer kationogenen Trägermatrix Formulierungen zur Verfügung gestellt werden, die aufgrund von überwiegend ionischen Wechselwirkungen zwischen den beiden Hauptkomponenten den Wirkstoff mit zeitlicher Verzögerung freigeben.

Für die erfindungsgemäßen Retardformen haben sich insbesondere sowohl racemische als auch enantiomerenreine R-(+)- α -Liponsäure oder S-(-)- α -Liponsäure bzw. beliebige Mischungen davon eingesetzt werden. Ebenso möglich ist es, racemische Dihydroliponsäure (6,8-Dimercaptooctansäure) oder enantiomerenreine (+)-Dihydroliponsäure oder (-)-Dihydroliponsäure bzw. beliebige Mischungen davon einzusetzen.

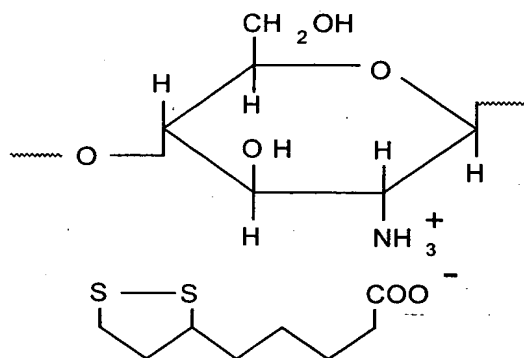
In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird die α -Liponsäure oder Dihydroliponsäure ganz oder teilweise in Form ihrer Salze als anionogene Komponente gemeinsam mit einem kationogenen Polymeren eingesetzt. So sind Alkali- (wie z.B. Natrium oder Kalium) oder Erdalkalimetallsalze (wie z.B. Calcium oder Magnesium) besonders geeignet. Es kann jedoch auch ohne Weiteres auf andere Salze der α -Liponsäure zurückgegriffen werden, wobei dann deren Kationen insbesondere aus den Elementen Eisen, Kupfer, Zink, Palladium, Vanadium und Selen bestehen.

Auch α -Liponsäure-Salze, die organische Kationen und hier vorzugsweise offenkettige oder cyclische Ammoniumverbindungen, wie Benzylammonium, Diisopropylammonium, Triethylammonium oder Cyclohexylammonium, sowie komplexe Kationen ggf. mit metallischen Zentralatomen wie z.B. Eisen (III), Chrom(III) oder Cobalt(II) und neutralen, kationischen oder anionischen Liganden wie z.B. Wasser, Ammoniak, Carbonyl, Cyano oder Nitroso, oder Oxokationen, wie Oxovanadium(V) (VO_2^+) oder Oxovanadium (IV) (VO^{2+}) enthalten, sind für die Retardformen gemäß vorliegender Erfindung bestens geeignet.

Die bereits erwähnten ionischen Wechselwirkungen zwischen der α -Liponsäure bzw. deren Derivaten mit anionogenem Charakter und dem kationogenen Polymeren werden erfindungsgemäß vorzugsweise durch

die Verwendung des Polymers von Chitosan (Poly-D-Glucosamin) oder ein Chitosan-Salz (wie z. B. Chitosan-Hydrochlorid, Chitosan-Glutamat), Poly-L-Lysin, basische Lektine (Glycoproteine, z. B. aus Extrakten wie Phythämagglutininen), oder andere basische Polypeptide, Polysaccharide oder Biopolymere pflanzlichen, tierischen oder synthetischen Ursprungs sowie beliebigen Mischungen daraus erzielt, wobei sich dieser Mechanismus wie in Abbildung 1 gezeigt, darstellen lässt.

Abb. 1 Wechselwirkungen zwischen kationogenem Chitosan und anionogener α -Liponsäure



Das als kationogenes Polymer bevorzugte Chitosan kann durch chemische Umwandlung (Deacetylierung) aus Chitin (Poly-N-Acetyl-D-Glucosamin) gewonnen werden. Zu den natürlichen Quellen von Chitosan gehören Krill sowie die Schalen von Krabben, Langusten, Hummer und anderen Vertreter der Crustaceen. Hochmolekulares Chitosan mit einer Molmasse von 500.000 bis 600.000 Dalton und einem Deacetylierungsgrad von 80 – 95 % ist besonders geeignet für den Einsatz in kosmetischen Formulierungen sowie Nahrungsergänzungsmitteln.

Sein Einsatz als Pharmazeutikum beispielsweise als Antikrebsmittel, zur Wundheilung, bei Arthritis sowie bei gastrointestinalen Erkrankungen und als Saatgutschutz in der Landwirtschaft ist bekannt.

Für die erfindungsgemäße Retardform kann bspw. kommerziell verfügbares Chitosan, wie es üblicherweise aus Krabbenschalen gewonnen

wird, zunächst in saurer wäßriger Lösung gequollen und anschließend mit kristalliner α -Liponsäure homogenisiert und feuchtgranuliert. Aus dem getrockneten Granulat werden dann Tabletten nach konventionellen Methoden gepreßt. Der Gewichtsanteil von α -Liponsäure in derartigen Tabletten kann dabei über 75% betragen.

Die mit Chitosan oder einem gemäß Erfindung anderen geeigneten kationogenen Polymer homogenisierte, feuchtgranulierte und tablettierte α -Liponsäure bzw. deren Derivate können mittels eines beliebigen literaturbekannten Verfahrens hergestellt werden. Es spielt hierbei auch keine Rolle, ob die α -Liponsäure (-Derivate) bspw. durch Umkristallisation mit einem organischen Lösemittel oder Lösemittelgemisch hergestellt wurden oder ob die rohe α -Liponsäure ohne jegliches organisches Lösemittel eingesetzt wird.

Der Gehalt an α -Liponsäure-Komponente in der Retardform kann in weiten Grenzen variiert werden. Es hat sich jedoch als besonders vorteilhaft erwiesen, den Gewichtsanteil der α -Liponsäure-Komponente bezogen auf das Gesamtgewicht der Retardform zwischen 5 und 99 %, vorzugsweise zwischen 45 und 90%, einzustellen. Analog dazu sollte der Gewichtsanteil an kationogenen Polymeren vorzugsweise zwischen 10 und 90 % und insbesondere zwischen 25 und 75% eingestellt werden.

Im Rahmen der Erfindung ist auch der Einsatz üblicher Formulierungshilfsmittel, wie Bindemittel, z.B. Ethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Stärke, Gelatine, Polyglykole, Polyacrylate, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohole und deren Copolymerisate, Alginate, Saccharose, Glucose und Polysaccharide wie z.B. Pektin, Gummi Arabicum, Guar-Gummi, Füllmittel wie Cellulose oder Cellulosederivate, Glucose, Fructose, Saccharose, Calciumphosphate, Calciumsulfate, Calciumcarbonate, Stärke oder modifizierte Stärke, Mannitol und Sorbitol, Sprengmittel wie Cellulose oder Cellulose-Derivate, Alginate, Stärke oder modifizierte Stärke, Netzmittel wie Natriumsalze aliphatischer Sulfonsäuren (z. B. Natriumlaurylsulfat), Natriumdioctylsulfosuccinat oder Polysorbate, Fließhilfsmittel wie

kolloidaes Siliciumdioxid, Talkum oder Magnesiumstearat, Schmiermittel wie Magnesiumstearat, Calciumstearat, Stearinsäure, DL-Leucin, Talkum, Polyglycole, Fettalkohole oder Wachse und Gegenklebemittel wie Stärke oder modifizierte Stärke, Magnesiumstearat, Talkum oder DL-Leucin einzeln oder in Kombinationen möglich.

Aufgrund der günstigen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Retardform wird deren Verwendung als Nahrungsergänzungsmittel genauso vorzugsweise beansprucht wie als Arzneimittel und/oder Kosmetikum, wobei die Retardform für perorale, parenterale, rektale, vaginale oder lokale (topische) Applikationen eingesetzt werden kann.

Die nachfolgenden Beispiele belegen die Vorteile der erfindungsgemäßen Retardform.

Beispiele

Untersuchungen zum Freisetzungsprofil der Tabletten wurden nach international anerkannten Vorschriften durchgeführt, wie sie beispielsweise im Europäischen Arzneibuch zu finden sind.

Beispiel 1

5 g Chitosan aus Krabbenschalen mit einem Deacetylierungsgrad von über 85% wurden in 10 ml Eisessig und 65 ml demineralisiertem Wasser 24 Stunden bei Raumtemperatur gequollen. Dieser Ansatz wurde in der Folge mit 24 g α -Liponsäure homogenisiert und feuchtgranuliert. Anschließend wurden aus dem bei 40°C getrockneten Granulat Tabletten von 10 mm Durchmesser und 400 mg Gewicht gepreßt (Korsch, Typ EKO-DMS, Berlin, Deutschland). Der Anteil an α -Liponsäure in diesen Tabletten betrug über 75% (m/m).

Beispiel 2

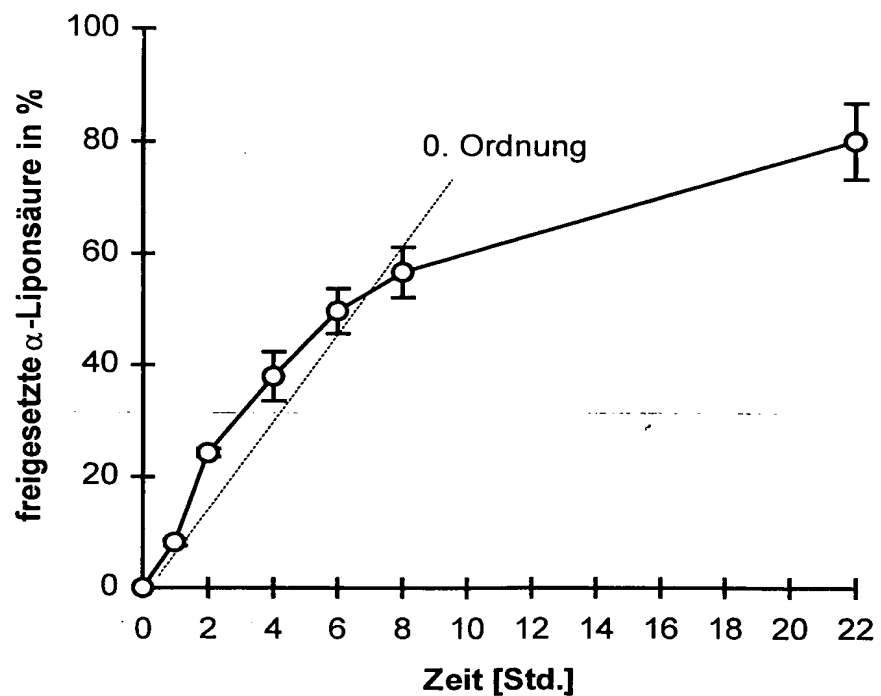
50 g Chitosan aus Krabbenschalen mit einem Deacetylierungsgrad von über 85% wurden in 100 ml Eisessig und 750 ml demineralisiertem Wasser 24 Stunden bei Raumtemperatur gequollen. Dieser Ansatz wurde in der Folge mit 50 g α -Liponsäure homogenisiert und feuchtgranuliert. Anschließend wurden aus dem bei 40°C getrockneten Granulat Tabletten von 10 mm Durchmesser und 400 mg Gewicht gepreßt (Korsch, Typ EKO-DMS, Berlin, Deutschland). Der Anteil an α -Liponsäure in diesen Tabletten betrug dabei etwa 50% (m/m).

Versuchsergebnis

Freisetzungsversuche mit diesen Tabletten zeigten eine starke Retardierung durch den kombinierten Einsatz von α -Liponsäure mit Chitosan. Das Dissolutionsprofil der α -Liponsäure-Chitosan-Tabletten (400 mg) in 600 ml demineralisiertem Wasser bei 37 °C ist in Abb. 2 dargestellt. Die gezeigten Werte sind Mittelwerte aus drei Freisetzungstudien mit der entsprechenden Standardabweichung. Innerhalb der ersten 8 Stunden entspricht diese Freisetzung annähernd einer der 0. Ordnung. Die gezeigte Retardierung, bei der nach 22 Stunden erst 80% an α -Liponsäure freigesetzt

werden, wurde gewählt, da zum einen diese Freisetzung *in vivo* durch eine hohe Elektrolytkonzentration beschleunigt wird und zum anderen eine Teilresorption von α -Liponsäure selbst noch im Kolon erfolgt.

Abb. 2 Freisetzungsprofil von α -Liponsäure-Chitosan-Tabletten (α -Liponsäure-Anteil >75%)



Zusammenfassung

Es wird eine α -Liponsäure(-Derivate) enthaltende Retardform beschrieben, welche dadurch gekennzeichnet ist, daß sie kationogene Polymere enthält. Überraschenderweise wurde hierbei gefunden, daß neben der kontrollierten Wirkstofffreigabe für mehr als 8 Stunden und der verlängerten GI-Transitzeit auch eine beschleunigte Penetration der Wirkstoffe stattfindet. Völlig unerwartet ist außerdem mit der erfindungsgemäßen Retardform eine erhöhte Bioverfügbarkeit von α -Liponsäure und deren Derivate verbunden.

THIS PAGE BLANK (USPTO)